



複数のサブテロメア領域に同時に認められる若年発症2型糖尿病患者の高頻度コピー数欠失

著者	児玉 慎二郎
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第15600号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58354

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 複数のサブテロメア領域に同時に認められる若年発症 2 型糖尿病患者の高頻度コピー数欠失

氏名.....児玉 慎二郎.....

2 型糖尿病の発症には、環境因子のみならず、遺伝因子が深く関与していることが知られている。遺伝因子の本体は主に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) と考えられ、全ゲノム関連解析 (GWAS) により約 30-40 程度の SNP が報告されたが、その寄与度は小さく、2 型糖尿病発症に関する遺伝因子は未だ十分に解明されていない。そこで我々はコピー数多型 (copy number variation: CNV) に注目し研究を進めてきた。すでに我々は若年発症 2 型糖尿病患者においてコピー数欠失が 4p16.3 領域で有意に高頻度であることを報告したが、今回は同様の手法を用いて、その他の領域についてさらなる検証を行った。100 例の日本人若年発症 2 型糖尿病患者と 100 例の日本人健常対照者に対して deCODE-Illumina CNV370K beadchip を用いて全ゲノム CNV を対象としたスクリーニング解析を行った。その結果、新たに 16q24.2~3 領域と 22q13.31~33 領域において、コピー数欠失を高頻度に認めた。これらのコピー数欠失が認められた領域は、いずれも反復配列に富むサブテロメア領域であった。スクリーニング結果を検証するため、サブテロメア領域を対象とした高密度カスタムオリゴヌクレオチドアレイを作成し、CNV 検証解析を行った。16q24.2~3 領域においては 1 次スクリーニングでコピー数欠失が認められた若年発症 2 型糖尿病患者 10 例すべてでコピー数欠失を確認した。また、22q13.31~33 領域においても 1 次スクリーニングでコピー数欠失が認められた若年発症 2 型糖尿病患者 12 例すべてでコピー数欠失を確認した。本研究では CNV 解析に特化した手法を用いることにより、同時に複数のサブテロメア領域に日本人若年発症 2 型糖尿病患者で高頻度のコピー数欠失の存在を発見することができた。さらに特筆すべきは、本研究の deCODE-Illumina CNV370K beadchip を用いた全ゲノム CNV 解析のデータと、既報の 4p16.3 領域のデータを合わせて解析すると、若年発症 2 型糖尿病患者の 100 例中 11 例に 3 つのサブテロメア領域に共通してコピー数欠失を認めたのに対し、健常対照者群ではただ一人として 3 領域に共通したコピー数欠失を認めなかった。これらの結果は、3 つのサブテロメア領域に共通してコピー数欠失を検出することが、特異度の高い糖尿病発症予測マーカーになりうることを示唆する。これらのコピー数欠失が認められる領域に含まれる遺伝子の発現低下自体が、若年での 2 型糖尿病発症に関与している可能性も想定されるが、患者間でコピー数欠失様式が一樣でないことからすると、結果として発現した表現型であることも十分考えられる。今後さらに多数での検証を通じて、3 つのサブテロメア領域に共通してコピー数欠失が生ずることの病態生理学的意義および診断マーカーとしての有用性を検討する必要がある。